

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All  
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format  
Display Selected Free

1. ☐ 3/5/1 DIALOG(R)File 352:Darwent WPI (c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0008165842

WPI Acc no: 1997-267708/199724

XRAM Acc no: C1997-086139

Use of thio-naphthalene derivatives as amyloid protein aggregation inhibitors - useful in treatment of e.g. Alzheimer's disease and Type II diabetes

Patent Assignee: TEIJIN LTD (TEIJ)

Inventor: ENDO N; KATAOKA K; SHOJI A; TOMIYAMA T

Patent Family ( 1 patents, 1 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 9095444	A	19970408	JP 1995254910	A	19951002	199724	B

Priority Applications (no., kind, date): JP 1995254910 A 19951002

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
JP 9095444	A	JA	13	0	

Alerting Abstract JP A

Use of thionaphthalene derivatives of formula (I) or their salts as amyloid protein aggregation and/or thesaurismosis inhibitors, R = 1-5C alkyl (substituted by OH or COOR<sup>4</sup>), optionally substituted aryl, heterocyclyl, COR<sup>5</sup>, CONHR<sup>6</sup> or cyano; R<sup>4</sup> = H or 1-10C alkyl, 3-10C alkenyl, 3-10C cyclic alkyl (all optionally substituted); R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> = optionally substituted aryl or heterocyclyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, 1-5C alkyl or phenyl; R<sup>3</sup> = H, 1-5C alkyl or COR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> = OR', -R" or -N(R'')<sub>2</sub>; R', R'', R''' = 1-4C alkyl.  
USE - (I) are used in the treatment or prevention e.g. Alzheimer's disease and type II diabetes. The amyloid protein to be inhibited is preferably amylin and/or amyloid beta-protein.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: THIO; NAPHTHALENE; DERIVATIVE; AMYLOID; PROTEIN; AGGREGATE; INHIBIT; USEFUL;  
TREAT: ALZHEIMER'S; DISEASE; TYPE; DIABETES

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/19			Main		"Version 7"
A61K-031/10; A61K-031/12; A61K-031/165; A61K-031/215; A61K-031/235; A61K-031/275; A61K-031/38; A61K-031/41; A61K-031/42; A61K-031/425; A61K-031/44; C07C-323/21; C07C-323/56; C07C-323/80; C07D-213/50; C07D-257/04; C07D-257/06; C07D-277/24			Secondary		"Version 7"

File Segment: CPI

DWPI Class: B05

Manual Codes (CPI/A-N): B10-A15; B10-H01; B14-J01A4; B14-L06; B14-S04

Darwent WPI (Dialog File 352) (c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

☒ Select All  
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected Format  
Free

© 2007 Dialog, a Thomson business

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

☒ **Select All**  
☒ **Clear Selections**

**Print/Save Selected**

**Send Results**

**Display Selected**

**Format**

**Free**

1. ☐ 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0008165842

WPI Acc no: 1997-267708/

XRAM Acc no: C1997-086139

Use of thio-naphthalene derivatives as amyloid protein aggregation inhibitors – useful in tre

Patent Assignee: TEIJIN LTD (TEIJ)

Inventor: ENDO N; KATAOKA K; SHOJI A; TOMIYAMA T

Patent Family ( 1 patents, 1 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 9095444	A	19970408	JP 1995254910	A	19951002	199724	B

Priority Applications (no., kind, date): JP 1995254910 A 19951002

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
JP 9095444	A	JA	13	0	

Alerting Abstract JP A

Use of thionaphthalene derivatives of formula (I) or their salts as amyloid protein aggregati  
 COOR4), optionally substituted aryl, heterocyclyl, COR5, CONHR6 or cyano; R4 = H or 1-1  
 = optionally substituted aryl or heterocyclyl; R1, R2 = H, 1-5C alkyl or phenyl; R3 = H, 1-5C  
 USE – (I) are used in the treatment or prevention e.g. Alzheimer's disease and type II diabe  
 beta-protein.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: THIO; NAPHTHALENE; DERIVATIVE; AMYLOI  
 DISEASE; TYPE; DIABETES

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/19			Main		"Version 7"
A61K-031/10; A61K-031/12; A61K-031/165; A61K-031/215; A61K-031/235; A61K-031/275; A61K-031/38; A61K-031/41; A61K-031/42; A61K-031/425; A61K-031/44; C07C-323/21; C07C-323/56; C07C-323/60; C07D-213/50; C07D-257/04; C07D-257/06; C07D-277/24			Secondary		"Version 7"

File Segment: CPI

DWPI Class: B05

Manual Codes (CPI/A-N): B10-A15; B10-H01; B14-J01A4; B14-L06; B14-S04

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

---

✓ Select All			Display Selected	Format
✕ Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results		Free

---

© 2007 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-95444

(43) 公開日 平成9年(1997)4月8日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	AGZ		A 6 1 K 31/19	AGZ
31/10	ABC		31/10	ABC
31/12			31/12	
31/165	ADP		31/165	ADP
31/215	AAM		31/215	AAM

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-254910

(22) 出願日 平成7年(1995)10月2日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 富山 貴美

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 片岡 健一郎

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 庄司 晃

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

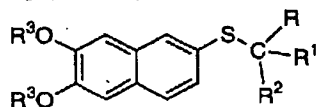
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミロイド蛋白凝集阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 アミロイドの生成を抑え、アミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性を抑制することで、特定臓器へのアミロイド沈着を特徴とする疾病（アルツハイマー病、II型糖尿病など）の治療または予防薬となりうる薬剤を提供する。

【解決手段】 一般式 [I]



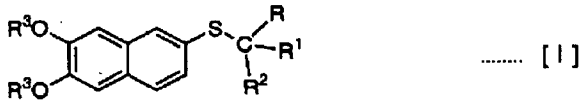
..... [I]

[式中、Rは水酸基または-COOR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基等を表す）で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルキル基、アリール基、複素環基等を表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル基、またはフェニル基を表し、R<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基等を表す] で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有するアミロイド蛋白の凝集および沈着の阻害剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式〔I〕

【化1】



〔式中、Rは水酸基または $-\text{COOR}^*$ （ここで、 $\text{R}^*$ は水素原子、置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル基、置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ アルケニル基、または置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環状アルキル基を表す）で置換された $\text{C}_1-\text{C}_3$ のアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、複素環基、 $-\text{COR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、 $-\text{CONHR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、またはシアノ基を表し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、またはフェニル基を表し、 $\text{R}^3$ は、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、または $-\text{COR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は $-\text{OR}^{*1}$ 、 $-\text{R}^{*2}$ もしくは $-\text{NR}^{*3}$ を表し、 $\text{R}^{*1}$ 、 $\text{R}^{*2}$ および $\text{R}^{*3}$ はそれぞれ $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基を表す）〕で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、アミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項2】 上記式〔I〕において、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がそれぞれ独立に水素原子または $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基である請求項1に記載のアミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項3】 上記式〔I〕において、Rが $-\text{COR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）である請求項1または請求項2に記載のアミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項4】 上記式〔I〕において、Rが $-\text{CONHR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）である請求項1または請求項2に記載のアミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項5】 アミロイド蛋白がアミリンおよび／またはアミロイドβ蛋白である請求項1から請求項4のいずれかに記載のアミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項6】 上記式〔I〕で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分とし

て含有する、アミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤。

【請求項7】 上記式〔I〕において、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がそれぞれ独立に水素原子または $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基である請求項6に記載のアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤。

【請求項8】 上記式〔I〕において、Rが $-\text{COR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）である請求項6または請求項7に記載のアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤。

【請求項9】 上記式〔I〕において、Rが $-\text{CONHR}^*$ で表される基（ここで、 $\text{R}^*$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）である請求項6または請求項7に記載のアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤。

【請求項10】 アミロイド蛋白がアミリンおよび／またはアミロイドβ蛋白である請求項6から請求項9のいずれかに記載のアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、チオナフタレン誘導体を活性成分として含有する、アミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤に関する。本発明はまた、チオナフタレン誘導体を活性成分として含有する、アミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】特徴的な線維構造をとって重合したアミロイド蛋白が種々の臓器、組織の細胞外に沈着することを特徴とする疾病は、アミロイドーシスと総称される。かかるアミロイドを構成する蛋白質としては、例えば、アルツハイマー病において脳に沈着するアミロイドβ蛋白、II型糖尿病において膵臓に沈着するアミリン、家族性アミロイドニューロパチーにおいて末梢神経に沈着する血清プレアルブミン（トランスサイレチン）、原発性および多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスの場合の免疫グロブリン軽鎖由来AL蛋白、続発性アミロイドーシスの場合のAA蛋白などがある（例えば、Sipe, J. D. (1992年) Annu. Rev. Biochem., 第61巻, 947-975頁など参照）。

【0003】アミロイドはコンゴーレッド染色により偏光下重屈折性を示し、アミロイドを構成する蛋白質は線維化の過程で逆平行βシート構造をとることが種々のアミロイドに共通する特徴として知られている（例えば、Sipe, J. D. (1992年) Annu. Rev. Biochem., 第61巻, 947-975頁など参

照)。

【0004】代表的アミロイド蛋白であるアミロイドβ蛋白はアルツハイマー病において脳に沈着するアミロイドの主要構成成分であり、約40アミノ酸からなるペプチドである(例えば、Glennner, G. G.; Wong, C. W. (1984年) Biochem. Biophys. Res. Commun., 第120巻, 885-890頁、Masters, C. L. ら(1985年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第82巻, 4245-4249頁、Kang, J. ら(1987年), Nature, 第325巻, 733-736頁など参照)。

【0005】アミロイドβ蛋白は、自己凝集傾向があり(例えば、Hilbich, C. ら(1991年), J. Mol. Biol., 第218巻, 149-163頁、Burdick, D. ら(1992年), J. Biol. Chem., 第267巻, 546-554頁など参照)、凝集したアミロイドβ蛋白は神経細胞に対し毒性を示す(例えば、Pike, C. J. ら(1993年), J. Neurosci., 第13巻, 1676-1687頁、Simmons, L. K. ら(1994年), Mol. Pharmacol., 第45巻, 373-379頁など参照)ことが知られている。この細胞毒性がアルツハイマー病脳における神経細胞の脱落、ひいては痴呆の発症の原因となっていると考えられている(例えば、Selkoe, D. J. (1991年), Neuron, 第6巻, 487-498頁など参照)。

【0006】もう一つの代表的アミロイド蛋白であるアミリンは、インシュリン非依存性のII型糖尿病の脾臓に沈着するアミロイドの主要構成成分であり、37アミノ酸からなるペプチドである(例えば、Westermarck, P. ら(1987年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第84巻, 3881-3885頁、Cooper, G. J. S. ら(1987年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第84巻, 8628-8632頁、Sanke, T. ら(1988年), J. Biol. Chem., 第263巻, 17243-17246頁など参照)。

【0007】アミリンもアミロイドβ蛋白同様、凝集しやすく、凝集したアミリンは脾β細胞に対して毒性を示すことが報告されている(例えば、Lorenzo, A. ら(1994年), Nature, 第368巻, 756-760頁など参照)。II型糖尿病患者の脾ランゲルハンス氏島の組織所見などより、アミリン沈着は、脾ランゲルハンス氏島β細胞の機能低下に関与していることが推測されている(例えば、Johnson, K. H. ら(1992年), Lab. Invest., 第66巻, 522-535頁など参照)。

【0008】このように、いくつかのアミロイド蛋白は、細胞に対して毒性を示すことが知られているが、か

かる細胞毒性は、アミロイド蛋白が凝集し、線維体を形成して初めて発揮されること(例えば、Pike, C. J. ら(1993年), J. Neurosci., 第13巻, 1676-1687頁、Lorenzo, A. ら(1994年), Nature, 第368巻, 756-760頁など参照)、さらには、その細胞毒性発現のメカニズムはいくつかのアミロイド蛋白に共通していること(例えば、Lorenzo, A.; Yankner, B. A. (1994年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第91巻, 12243-12247頁、Schubert, D. ら(1995年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第92巻, 1989-1993頁など参照)が示唆されている。

【0009】これらの報告は、あるアミロイド蛋白(例えばアミリンなど)の凝集を阻害する薬剤またはその細胞毒性を抑制するような薬剤は、他のアミロイド蛋白の凝集または細胞毒性をも抑制できる可能性を示している。

【0010】アミロイド蛋白の凝集や沈着を抑える作用および/または凝集したアミロイド蛋白の細胞毒性を抑える作用を持つとされる薬物はいくつか報告されている。例えば、リファンピシン(例えば、Tomiyama, T. ら(1994年), Biochem. Biophys. Res. Commun., 第204巻, 76-83頁など参照)、コンゴーレッド(例えば、Lorenzo, A.; Yankner, B. A. (1994年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第91巻, 12243-12247頁など参照)、ポリビニルサルフォネートや1, 3-プロパンジオールサルフェートなどの化合物群(例えば、Kisilevsky, R. ら(1995年), Nature Medicine, 第1巻, 143-148頁など参照)およびアントラサイクリン4'-ヨード-4'-デオキシドキソルピシン(例えば、Merlini, G. ら(1995年), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第92巻, 1989-1993頁など参照)などである。

【0011】しかし、これらは、リファンピシンを除いては臨床上使用されている薬剤ではない。また、リファンピシンに関しても、抗菌剤として臨床上使用されているものの、アルツハイマー病、II型糖尿病等に代表されるアミロイドーシスの治療薬として臨床上有効であると報告はない。さらには、これらの薬剤は、本発明で用いているチオナフタレン誘導体とは全く構造の異なる化合物群である。

【0012】一方、本発明で用いているチオナフタレン誘導体は、免疫グロブリンE抗体産生抑制作用、リボキシゲナーゼ阻害作用等の抗アレルギー作用を有することが知られているが、かかるチオナフタレン誘導体がアミ

ロイド蛋白の凝集やアミロイド蛋白の細胞毒性に対して抑制作用を有することは知られていない。また、かかる抑制作用を有することを示唆するような事実はない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明は種々のアミロイド蛋白の凝集を阻害することで、アミロイドの生成を抑え、さらにはアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性を抑制することで、特定臓器へのアミロイド沈着を特徴とする疾病、たとえばアルツハイマー病、II型糖尿病などの治療または予防薬となりうる薬剤を提供することを目的としている。

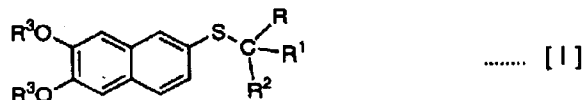
【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々のアミロイド蛋白の凝集を阻害する薬剤および／または種々のアミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性を抑制する薬剤の可能性を鋭意研究した。この結果、一定構造のチオナフタレン誘導体が、代表的なアミロイドであるアミリンおよびアミロイドβ蛋白の凝集を阻害すること、およびアミリンやアミロイドβ蛋白によって惹起される細胞毒性を抑制することを見出し、本発明に到達した。

【0015】すなわち本発明は、下記式【1】

【0016】

【化2】



【0017】【式中、Rは水酸基または $-\text{COOR}^*$ （ここで、 $\text{R}^*$ は水素原子、置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル基、置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ アルケニル基、または置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環状アルキル基を表す）で置換された $\text{C}_1-\text{C}_5$ のアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、複素環基、 $-\text{COR}^5$ で表される基（ここで、 $\text{R}^5$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、 $-\text{CONHR}^6$ で表される基（ここで、 $\text{R}^6$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、またはシアノ基を表し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、またはフェニル基を表し、 $\text{R}^3$ は、水素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、または $-\text{COR}^7$ で表される基（ここで、 $\text{R}^7$ は $-\text{OR}^{*1}$ 、 $-\text{R}^{*2}$ もしくは $-\text{NR}^{*3}$ を表し、 $\text{R}^{*1}$ 、 $\text{R}^{*2}$ および $\text{R}^{*3}$ はそれぞれ $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基を表す）】で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、アミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤である。

【0018】本発明はまた、上記式【1】で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を

有効成分として含有する、アミロイド蛋白によって惹起される細胞毒性の抑制剤である。

【0019】

【発明の実施の形態】上記式【1】で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩において、Rは水酸基または $-\text{COOR}^*$ （ここで、 $\text{R}^*$ は水素原子、置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル基、置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ アルケニル基、または置換もしくは非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環状アルキル基を表す）で置換された $\text{C}_1-\text{C}_5$ のアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、複素環基、 $-\text{COR}^5$ で表される基（ここで、 $\text{R}^5$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、 $-\text{CONHR}^6$ で表される基（ここで、 $\text{R}^6$ は置換もしくは非置換の $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または複素環基を表す）、またはシアノ基を表す。

【0020】Rが $-\text{COOR}^*$ で置換された $\text{C}_1-\text{C}_5$ のアルキル基をあらわす場合の、 $\text{R}^*$ としての非置換の $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、3,3-ジメチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。 $\text{R}^*$ の非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ アルケニル基の好ましい例としては、2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、メタリル基、シトロネリル基、ゲラニル基などが挙げられる。 $\text{R}^*$ の非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環状アルキル基の好ましい例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。これらのアルキル基、アルケニル基または環状アルキル基の置換基としては、1つあるいは複数のクロロ、プロモ、フルオロ基のようなハロゲン基、アルコキシ基などを挙げることができる。

【0021】Rが水酸基または $-\text{COOR}^*$ で置換された $\text{C}_1-\text{C}_5$ のアルキル基を表す場合、この $\text{C}_1-\text{C}_5$ のアルキル基部分の好ましい例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを挙げることができる。これらのアルキル基の任意の位置において、水酸基または $-\text{COOR}^*$ のいずれかが置換してよい。

【0022】Rが置換もしくは非置換のアリール基の場合、その非置換のアリール基の例として、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などを好ましいものとして挙げることができる。この場合の置換基としては1つあるいは複数のクロロ、プロモ、フルオロ基のような

ハロゲン基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シアノ基、テトラゾリル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0023】Rが複素環基の場合には、その複素環基の好ましい例として、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラニル基、ビリジル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピペラジニル基、ビリミジル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、プリニル基、プテリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基などの酸素、窒素または硫黄原子を持つ単環状または二環状の基を挙げることができる。なかでも特に好ましい例として、チエニル基、ビリジル基、チアゾリル基、オキサゾリル基などを挙げることができる。

【0024】Rが $-COR^3$ で表される基である場合に、 $R^3$ としての置換もしくは非置換の $C_1-C_5$ アルキル基の好ましい例としては、上記 $R^4$ の置換もしくは非置換のアルキル基の例のうち、 $C_1-C_5$ の範囲のものをそのまま当てはめることができる。 $R^3$ としての置換もしくは非置換のアリール基、複素環基の好ましい例としては、上記Rの置換もしくは非置換のアリール基、複素環基の説明で挙げた好ましい例をそのまま当てはめることができる。

【0025】Rが $-CONHR^6$ で表される基である場合に、 $R^6$ としての置換もしくは非置換の $C_1-C_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、複素環基の好ましい例としては、上記 $R^5$ の置換もしくは非置換の $C_1-C_5$ アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、複素環基の説明で挙げた好ましい例を、それぞれそのまま当てはめることができる。

【0026】上記式〔I〕で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩において、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $C_1-C_5$ アルキル基、またはフェニル基を表す。

【0027】 $R^1$ および $R^2$ としての $C_1-C_5$ アルキル基、の具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などが挙げられる。

【0028】上記式〔I〕で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩において、 $R^3$ は、水素原子、 $C_1-C_5$ アルキル基、または $-COR^7$ で表される基（ここで、 $R^7$ は $-OR^{81}$ 、 $-R^{82}$ もしくは $-NR^{83}$ を表し、 $R^{81}$ 、 $R^{82}$ および $R^{83}$ はそれぞれ $C_1-C_4$ アルキル基を表す）を表す。

【0029】 $R^3$ が $C_1-C_5$ アルキル基である場合の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソ

プロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などが挙げられる。

【0030】 $R^3$ が $-COR^7$ で表される基である場合に、 $R^7$ は $-OR^{81}$ 、 $-R^{82}$ もしくは $-NR^{83}$ を表すがこの場合の $R^{81}$ 、 $R^{82}$ および $R^{83}$ としての $C_1-C_4$ アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

【0031】本発明のチオナフタレン誘導体には、その分子中に存在する場合の酸性基または塩基性基に起因して、公知の塩基（例えばナトリウム、カリウム）または酸（例えば無機酸、有機酸）と形成され得る薬学的に許容される塩が存在する場合にはそのような塩も含まれる。具体的には、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、マロン酸、フマル酸、アスコルビン酸、乳酸、酒石酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸等を用いて調製される塩が挙げられる。

【0032】本発明で用いられるチオナフタレン誘導体は、既知の合成法で容易に合成することが可能である（WO90/12001参照）。

【0033】本発明で用いられるチオナフタレン誘導体は、 $R$ 、 $R^1$ 、および $R^2$ が置換している炭素が不斉炭素となるために、2種類の光学異性体が存在する場合があるが、本発明ではいずれの光学異性体も、あるいはそれらの任意の割合の混合物をも用いることができる。

【0034】化合物の好適な例としては、下記の構造を持つものが挙げられる。

【0035】

【化3】

(6)

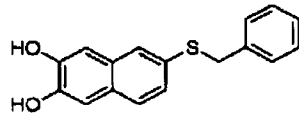
特開平9-95444

10

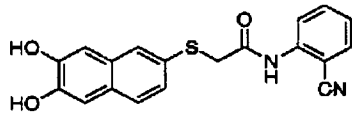
9

[0036]  
[化4]

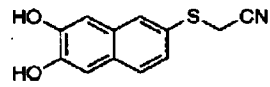
化合物1



化合物2

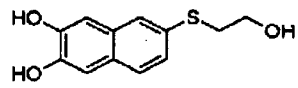


化合物3

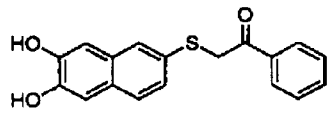


10

化合物4

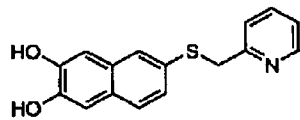


化合物5

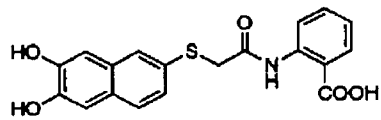


20

化合物6

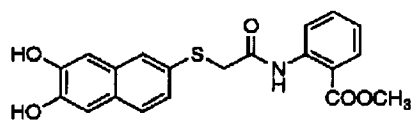


化合物7

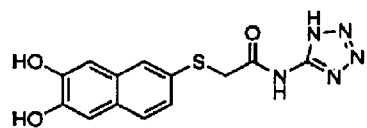


30

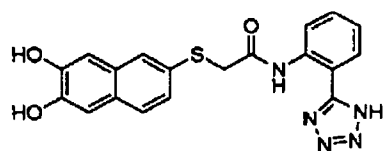
化合物 8



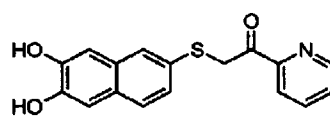
化合物 9



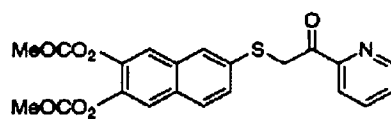
化合物 10



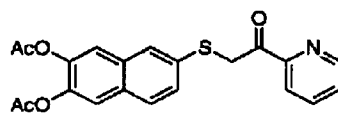
化合物 11



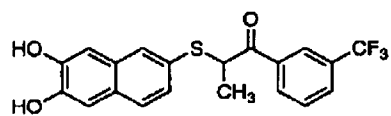
化合物 12



化合物 13



化合物 14

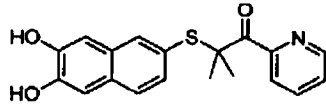


【0037】

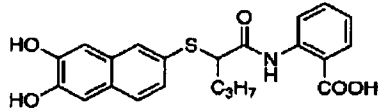
【化5】

13

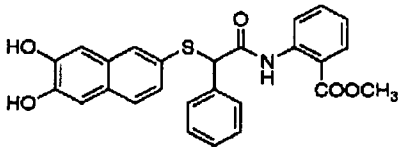
化合物15



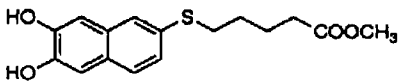
化合物16



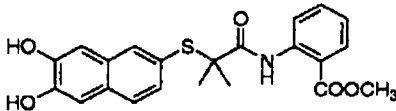
化合物17



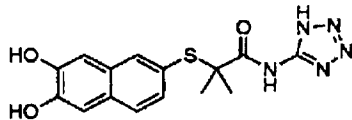
化合物18



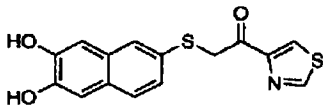
化合物19



化合物20



化合物21



【0038】本発明のアミロイド蛋白の凝集および／または沈着阻害剤は、好ましくは製薬学的に許容される担体を配合する。かかる製薬学的に許容される担体としては、後記賦形剤と同様のものを挙げることができる。この場合の活性成分と担体との配合量については、後記のような活性成分の投与量に従うが、特に限定されず広範囲に選択され、通常活性成分は全組成物中1～70重量％、好ましくは5～50重量％である。得られた組成物は、さらに公知の方法で適当な賦形剤等を用いて軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤等の経口剤、注射剤、坐剤または外用剤として提供される。かかる賦形剤としては植物油（例えばトウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油等）、中鎖脂肪酸グリセリド油等の油状エステル、鉱物油、トリカブリン、トリアセチル等のグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、動物油脂、セルロー

14

ス誘導体（結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン等が挙げられる。

【0039】活性成分の投与量は、疾患の程度、患者の年齢等にもよるが、通常10～1000mg／日／人程度で、好ましくは100～600mg／日／人であり、このような条件を満足するように製剤するのが好まし

10

い。

【0040】

【実施例】以下、参考例および実施例により本発明を詳細に説明する。実施例で用いたチオナフタレン誘導体は全て、WO90/12001の明細書中に記載されている既知の方法に従って合成した。

【0041】【参考例1】

チオフラビンTを用いたアミロイド蛋白の凝集測定法

チオフラビンT（ThT）は、凝集したアミロイド蛋白のβシート構造に結合して、遊離の状態では示さなかった新たな蛍光（482nm）を発することが知られており、以下に述べるThTを用いた方法は、凝集アミロイド蛋白の定量法として有用である（Harry Levine III, (1993年), Protein Science, 第2巻, 404-410頁）。ここで、蛍光強度はThTが結合するアミロイド蛋白の凝集の程度に比例する。

【0042】具体的実施方法は以下の通りである。すなわち、ある薬剤を含むアミロイド蛋白の試料溶液20μlを50mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH6.0）に3μMの濃度で溶かされたThT溶液2mlに加え、攪拌した。攪拌後、速やかにスペクトロフルオロメーター（JASCO製）を用いて、励起波長450nm、蛍光波長482nmで溶液の蛍光を測定した。得られた蛍光強度の値を薬剤を含まないアミロイド蛋白のみの溶液（コントロール）の値と比較することにより、その薬剤のアミロイド蛋白凝集阻害活性を調べた。

【0043】【参考例2】

PC12細胞を用いたアミロイド蛋白の細胞毒性測定法

ラット副腎褐色細胞腫由来PC12細胞は、アミロイドβ蛋白などのアミロイド蛋白の細胞毒性を測定するのに広く用いられている細胞である（例えば、Shearman, M. S. ら（1994年）, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第91巻, 1470-1474頁参照）。理研細胞バンクより入手したPC12細胞（登録番号RCB0009）を10%ウシ胎児血清、5%馬血清を含むDMEM培地で培養した。細胞毒性試験前日に細胞をトリプシン処理してフラスコよりはがし、5000細胞／200μl／ウェルの濃度でポリ-L-リジンでコートされた96ウェルプレートに播き込んだ。翌日、被験化合物を含むペプチド溶液を1ウェ

50

ルあたり10 $\mu$ l または20 $\mu$ l 培養液中加入、さらに1日間培養を続けた。また、コントロールとして、PBSのみを1ウェルあたり10 $\mu$ l または20 $\mu$ l 培養液中加入、さらに被験化合物自身の毒性をみるため、被験化合物を含むPBSを1ウェルあたり10 $\mu$ l または20 $\mu$ l 培養液中加入した。

【0044】ペプチド溶液を加えた翌日、細胞の還元能力をMTT法により測定した。MTT法は被験物質の細胞毒性を測定する方法として広く用いられている方法である（例えば、Hansen, M. B. ら（1989 10 年）, J. Immunol. Methods, 第119巻, 203-210頁など参照）。具体的には、PBSに5mg/mlの濃度で溶解したMTT（シグマ製）溶液を200 $\mu$ lの培養液に対し20 $\mu$ lずつ加え、37℃で5時間培養した。培地を除去した後、0.04N塩酸を含むイソプロピルアルコールを1ウェルあたり100 $\mu$ lずつ加え、MTT還元の結果できた細胞表面のフォルマザンをピペッティングにより溶解した。かかるフォルマザン溶液の吸光度（570nm-650nm）をELISAリーダーで測定し、PBS添加のコントロールの値を100として各ウェルについて値を計算した。20 毒性が強くなるほど値は0に近くなる。

【0045】[参考例3]

#### アミロイド $\beta$ 1-40蛋白の合成

ペプチドの合成は、Fmoc-アミノ酸を原料として、固相法によりペプチド合成機（アブライド・バイオシステムズ製）を用いて行なった。合成終了後、ペプチドを樹脂から切り出し、C18カラムを用いた逆相高速液体

クロマトグラフィー（ウオーターズ製）によってこれを精製した。得られたペプチドが目的のアミノ酸配列を有していることをペプチドシーケンサー（アブライド・バイオシステムズ製）によって確認した。このようにして得られたペプチドを凍結乾燥し、以下の実施例に用いた。

【0046】[実施例1] アミリン（ペプチド研究所製）を200 $\mu$ Mの濃度になるようDMSOに溶解した後、2回脱イオン水で5倍希釈して40 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液をエッペンドルフチューブ（商標）に50 $\mu$ lずつ分注した。次に10mM、1mM、または0.1mMとなるようにDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicateで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ lずつ3本のチューブに加えた。続いて、50 $\mu$ lの2 $\times$ PBS溶液をこれらのチューブに加えて攪拌し、最終的に20 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た（化合物の最終濃度は100 $\mu$ M、10 $\mu$ M、または1 $\mu$ Mとなる）。これらの溶液を37℃で7日間インキュベートした後、参考例1の方法に従って、溶液中のペプチドの凝集度を測定した。

【0047】表1に示すように、被験化合物はいずれも、凝集ペプチドに対するThTの結合によって生じる蛍光発光を濃度依存的に抑制した。この結果は、本発明の薬剤がアミリンの凝集抑制に効果があることを示している。

【0048】

【表1】

化合物	濃度( $\mu$ M)	蛍光強度(% of control)
1	100	6.2
	10	34.0
	1	80.4
2	100	14.7
	10	52.0
	1	107.8
3	100	10.0
	10	26.9
	1	68.5
4	100	12.3
	10	36.2
	1	74.6
5	100	8.8
	10	28.9
	1	75.4
6	100	7.9
	10	31.6
	1	73.7
7	100	14.0
	10	31.3
	1	68.6
8	100	7.0
	10	24.4
	1	73.3
9	100	16.3
	10	20.9
	1	61.9
10	100	14.0
	10	30.2
	1	84.9
11	100	12.7
	10	32.4
	1	88.2

【0049】なお、表中で番号により特定されている被験化合物は、「化合物の好適な例」のところで述べた同一番号の化合物である（以下同じ）。

【0050】[実施例2] アミロイド $\beta$ 1-40蛋白（Bachem社製）を200 $\mu$ Mの濃度となるようDMSOに溶解した後、2回脱イオン水で5倍希釈して40 $\mu$ Mとし、さらに等量の2 $\times$ PBS溶液を加えて20 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液をエッペンドルフチューブに100 $\mu$ lずつ分注した。次に10mM、1mMまたは0.1mMとなるようDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicate 40

30 $\mu$ eで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ lずつ3本のチューブに加えた。これらの溶液を37 $^{\circ}$ Cで2週間インキュベートした後、参考例1の方法に従って溶液中のペプチドの凝集を測定した。

【0051】表2に示すように、被験化合物8および被験化合物11は、凝集ペプチドに対するThTの結合によって生じる蛍光発光を濃度依存的に抑制した。この結果は、本発明の薬剤がアミロイド $\beta$ 1-40蛋白の凝集抑制効果を有することを示している。

【0052】

【表2】

化合物	濃度( $\mu$ M)	蛍光強度(% of control)
8	100	0
	10	6.9
	1	96.6
11	100	0
	10	34.5
	1	131.0

【0053】[実施例3] アミリン（ペプチド研究所製）を200 $\mu$ Mの濃度となるようDMSOに溶解した後、2回脱イオン水で5倍希釈して40 $\mu$ Mとし、さら

に等量の2 $\times$ PBS溶液を加えて20 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液をエッペンドルフチューブに100 $\mu$ lずつ分注した。次に20mMまたは2mMとなるよ

うDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicateで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ lずつ3本のチューブに加えた。これらの溶液を37℃で7日間インキュベートした。次にこれらの溶液を100,000 $\times$ gで20分間遠心し、凝集ペプチドを沈降させた。上清を除去した後、ペレットに上清と等量のPBSを加えて攪拌し、凝集ペプチド懸濁液を得た。この懸濁液10 $\mu$ lを細胞培養液200 $\mu$ lに加え、参考例2の方法に従って、そ\*

＊の細胞毒性(MTT還元能低下作用)を測定した。

【0054】表3に示すように被験化合物8、被験化合物9、および被験化合物11はアミリンが引き起こす細胞のMTT還元能低下を抑制した。一方、かかる化合物単独では細胞のMTT還元能に何ら影響を与えなかった。この結果は、本発明の薬剤がアミリンによる細胞毒性を抑制する効果を有することを示している。

【0055】

【表3】

化合物 ・ (コントロール)	濃度( $\mu$ M)*	MTT還元能	
		アミリン (+)	アミリン (-)
	-	23.1	113.4
8	200	68.7	106.4
	20	44.8	-
9	200	88.8	91.1
	20	65.7	-
11	200	100.0	83.2
	20	64.9	-

\* アミリン20 $\mu$ Mとインキュベートしたときの濃度

【0056】【実施例4】アミリン(Novabiochem社製)を40 $\mu$ Mの濃度となるよう2回脱イオン水に溶解した後、等量の2 $\times$ PBS溶液を加えて20 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液を37℃で7日間インキュベートし、ペプチドを凝集させた。この凝集したペプチド溶液をPBSで20 $\mu$ Mに希釈した後、100 $\mu$ lずつエッペンドルフチューブに分注した。次に20mMの濃度となるようDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicateで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ l 30  
ずつ3本のチューブに加えた。これらの溶液を37℃でさらに7日間インキュベートした。次に、これらの溶液を100,000 $\times$ gで20分間遠心し、凝集ペプチド\*

※を沈降させた。上清を除去後ペレットに上清と等量のPBSを加えて攪拌し、凝集ペプチドの懸濁液を得た。この懸濁液10 $\mu$ lを細胞培養液200 $\mu$ lに加え、参考例2の方法に従って、その細胞毒性(MTT還元能低下作用)を測定した。表4に示すように、被験化合物8、被験化合物9および被験化合物11は凝集したアミリンが引き起こす細胞のMTT還元能低下を抑制した。この結果は、本発明の薬剤が、予め凝集させたアミリンによって惹起される細胞毒性の抑制にも効果があることを示している。

【0057】

【表4】

化合物 - (コントロール)	MTT還元能
	0
8	15.2
9	41.7
11	84.1

【0058】【実施例5】上記参考例3で得られたアミロイド $\beta$ 1-40蛋白を80 $\mu$ Mの濃度となるよう2回脱イオン水に溶解した後、等量の2 $\times$ PBS溶液を加えて40 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液をエッペンドルフチューブに100 $\mu$ lずつ分注した。次に20mMとなるようDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicateで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ l 50  
ずつ3本のチューブに加えた。これらの溶液を37℃で7日間インキュベートした。次にこれらの溶液を100,00

0 $\times$ gで20分間遠心し、凝集ペプチドを沈降させた。上清を除去した後、ペレットに上清と等量のPBSを加えて懸濁し、凝集ペプチド溶液を得た。この溶液10 $\mu$ lを細胞培養液200 $\mu$ lに加え、参考例2の方法に従って、その細胞毒性(MTT還元能低下作用)を測定した。

【0059】表5に示すように被験化合物9および被験化合物11はアミロイド $\beta$ 1-40蛋白が引き起こす細胞のMTT還元能低下を抑制した。一方、かかる化合物単独では細胞のMTT還元能に何ら影響を与えなかつ

た。この結果は、本発明の薬剤が、アミロイド $\beta$ 1-40蛋白による細胞毒性の抑制効果を有することを示している。

\*

化合物	MTT還元能(% of control)	
	$\beta$ 1-40 (+)	$\beta$ 1-40 (-)
- (コントロール)	18.2	90.6
9	59.3	100.0
11	83.1	98.4

【0061】〔実施例6〕上記参考例3で得られたアミロイド $\beta$ 1-40蛋白を80 $\mu$ Mの濃度となるよう2回脱イオン水に溶解した後、等量の2 $\times$ PBS溶液を加えて40 $\mu$ Mのペプチド溶液を得た。この溶液を37 $^{\circ}$ Cで7日間インキュベートし、ペプチドを凝集させた。この凝集したペプチド溶液を100 $\mu$ lずつエッペンドルフチューブに分注した。次に20mMの濃度となるようDMSOに溶解した被験化合物1 $\mu$ lを、上記チューブにtriplicateで加えて攪拌した。コントロールとして、DMSOのみを1 $\mu$ lずつ3本のチューブに加えた。これらの溶液を37 $^{\circ}$ Cでさらに7日間インキュベートした。次に、これらの溶液を100,000 $\times$ gで※

10 $\times$ 20分間遠心し、凝集ペプチドを沈降させた。上清を除去した後、ペレットに上清と等量のPBSを加えて攪拌し、凝集ペプチドの懸濁液を得た。この懸濁液10 $\mu$ lを細胞培養液200 $\mu$ lに加え、参考例2の方法に従って、その細胞毒性(MTT還元能低下作用)を測定した。表6に示すように、被験化合物9および被験化合物11は、凝集したアミロイド $\beta$ 1-40蛋白が引き起こす細胞のMTT還元能低下を抑制した。この結果は、本発明の薬剤が、予め凝集させたアミロイド $\beta$ 蛋白の細胞毒性の抑制にも効果があることを示している。

【0062】

【表6】

化合物	MTT還元能
- (コントロール)	9.1
9	50.5
11	94.4

【0063】

【発明の効果】このように、本発明の前記式〔1〕で表されるチオナフタレン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤は、代表的なアミロイド蛋白であるアミリンおよびアミロイド $\beta$ 蛋白等の凝集を阻害する作用を有している。さらに、本発明の薬★

★剤は、かかるアミロイド蛋白により惹起される細胞毒性を抑制する作用を有している。したがって、本発明の薬剤は、アミロイド蛋白の凝集阻害剤として有用であり、特定臓器へのアミロイド沈着を特徴とする疾病、たとえばアルツハイマー病、II型糖尿病などの治療薬または予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/235	A E D	7419-4H	A61K 31/235	A E D
31/275			31/275	
31/38			31/38	
31/41			31/41	
31/42			31/42	
31/425			31/425	
31/44			31/44	
C07D 213/50			C07D 213/50	
// C07C 323/21			C07C 323/21	C
323/56			323/56	
323/60			323/60	
C07D 257/04			C07D 257/04	
257/06			257/06	

277/24

277/24

(72)発明者 遠藤 則明  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内